

Estudio piloto no controlado de sobrevida total y sobrevida libre de recaída en leucemia linfocítica aguda del adulto en tratamiento con quimioterapia combinada

Octavio Martínez, Marco Antonio Grajales · Santafé de Bogotá

Objetivos: evaluar en los pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda (LLA) tratados con quimioterapia combinada, la sobrevida total, la sobrevida libre de recaída y los factores potenciales de pronóstico que influyen sobre ellas, así como controvertir el tratamiento óptimo que ha de seguirse en adelante en pacientes adultos con LLA.

Tipo de estudio: ensayo clínico no controlado.

Lugar y tiempo de estudio: unidad de Hematología de la Universidad Nacional de Colombia, con sede en el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, durante el período comprendido entre noviembre de 1995 y mayo de 1999.

Pacientes y métodos: treinta pacientes con edad igual o mayor a 17 años, con diagnóstico de LLA según criterios del Grupo Cooperativo Francés-Americano-Británico (FAB). El protocolo de quimioterapia combinada fue especificado para las diferentes fases del tratamiento, estableciéndose criterios para evaluar la remisión hematológica, criterios de seguimiento clínico y hematológico y definiciones de variables explicativas a analizar. Se definieron la sobrevida total y la sobrevida libre de recaída. La estadística descriptiva y de correlación que se empleó fue dependiente del tipo y de la simetría de distribución de las variables. Los análisis de sobrevida se efectuaron mediante el método de Kaplan-Meier y se empleó la prueba logrank para comparación estadística de curvas de sobrevida. Se usó un modelo de regresión logística para identificar los factores predictores de una remisión completa; el análisis multivariable para la sobrevida total y la sobrevida libre de recaída se realizó usando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: la remisión completa se logró en 46,7% de pacientes. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la variedad de leucemia y el grado de remisión alcanzada ($X^2 = 2,87$; $p = 0,82$). La mortalidad global de la serie fue de 53,3%. La mediana de sobrevida total para toda la serie fue de cinco meses; para los pacientes mayores de 60 años fue de un mes y para pacientes con edad igual o inferior a los 60 años, fue de nueve meses. La diferencia entre las curvas de sobrevida por grupos de edad fue estadísticamente significativa (prueba logrank- $X^2 = 8,59$; $p = 0,003$). En el momento del corte del estudio para análisis, más de 50% de los pacientes que alcanzaron remisión completa aún estaban vivos. La mediana de sobrevida total fue de un mes para el grupo de pacientes que no logró remisión completa. Las variables con influencia desfavorable sobre la sobrevida total fueron la edad mayor de 60 años y el no haber alcanzado la remisión completa durante la fase de inducción de remisión. La probabilidad de sobrevida libre de recaída proyectada a un año para toda la serie fue de 0%. La mediana de la sobrevida libre de recaída fue de dos meses.

Discusión: la serie total informada en este estudio cuenta con gran heterogeneidad de pacientes bajo un mismo protocolo de tratamiento, lo que explicaría los resultados desalentadores en términos de tasas de remisión completa duradera. Detectamos en esta serie dos factores significativos para el pronóstico de la duración de la sobrevida total, a saber, la edad del paciente y haber alcanzado la remisión completa.

Palabras clave: *leucemia linfocítica aguda; quimioterapia combinada, sobrevida total, sobrevida libre de recaída, factores pronósticos de sobrevida.* (Acta Med Colomb 2000;25:18-24).

Introducción

La leucemia linfóide aguda del adulto (LLA) no es una única enfermedad, sino un grupo de trastornos con diferentes defectos genéticos moleculares. La identificación y la caracterización de las lesiones moleculares asociadas con la LLA ha derivado en avances en su clasificación y pronóstico, que a su vez han servido para la estratificación de los pacientes con propósito terapéutico (1-5).

El reconocer la naturaleza heterogénea de la LLA del adulto hace que se excluya la utilización de un único esquema terapéutico, más aun cuando una gran proporción de los pacientes tratados será inevitablemente incurable por métodos convencionales de quimioterapia (1). Los regímenes terapéuticos para la LLA del adulto han evolucionado empíricamente hacia esquemas complejos que emplean numerosos agentes en varias dosis y combinaciones, con pocos componentes individuales probados rigurosamente en ensayos aleatorizados. A pesar de ser difícil el análisis crítico de la contribución absoluta de cada una de las drogas y esquemas de aplicación sobre la evolución final (6), sí es posible tratar de entender si ellos han influido y en qué magnitud lo han hecho, en el tratamiento de los pacientes adultos con LLA más allá del ámbito clínico en que han sido estudiados (7).

No obstante la amplia divulgación de los estudios aleatorizados realizados en grupos norteamericanos y europeos, sus resultados no son seguros en razón de sesgos de selección y de exclusión. Primero, los resultados en LLA del adulto son informados, por convención, como sobrevida libre de enfermedad y se consideran únicamente aquellos pacientes que entran en remisión completa, excluyendo el 20% a 40% de individuos que fallan en lograrla. Debido a la práctica común de igualar las figuras de sobrevida libre de enfermedad con la proporción de pacientes curados, se sobreestiman las "curas" en cerca de un tercio. Además, una proporción sustancial de pacientes es excluida del análisis por varias razones: 1) Puesto que muchos ensayos son estudios aleatorizados diseñados para comparar diferentes formas de quimioterapia de postinducción, las tasas informadas de sobrevida libre de enfermedad excluyen pacientes que recaen o mueren tras haber logrado remisión pero antes de recibir terapia de postinducción. 2) Varios estudios excluyen, para el análisis de sobrevida, pacientes con factores de riesgo adverso, incluidos el tratamiento de emergencia con quimioterapia para recuentos leucocitarios altos en el momento de la presentación de la enfermedad, la edad mayor de 50 o 60 años, el cromosoma Philadelphia positivo o el fenotipo de células B, la toxicidad del tratamiento, los problemas médicos coexistentes o la poca aceptación de la terapia por ciertos pacientes (8).

Segundo, las tasas de sobrevida libre de enfermedad son rutinariamente informadas a 2, 3, 4 o 5 años en estudios donde los pacientes continúan recayendo mas allá de estos períodos, cuando se hace seguimiento a plazos más largos (8).

Al considerar los sesgos previamente enunciados de los estudios con los protocolos quimioterápicos de los grupos norteamericanos, se concluye que menos de 20% de los adultos con LLA han sido curados con regímenes quimioterápicos modernos y que, aunque muchas de estas prácticas pueden haber sido apropiadas para los objetivos específicos de ensayos individuales, no es posible aplicar los resultados de sobrevida libre de enfermedad generados en estos estudios a la población general de adultos con LLA (8).

Se realizó un estudio piloto para obtener una determinación preliminar del beneficio potencial de la quimioterapia combinada en términos de sobrevida total y sobrevida libre de recaída, y para detectar variables que fueran fuente de variabilidad global de tales resultados, con miras a continuar el estudio o a detenerlo y considerar ulteriormente las modificaciones pertinentes para el diseño y realización de otro estudio. El protocolo se diseñó con la finalidad de aumentar la sobrevida total, sin apartarse de la finalidad potencialmente "curativa", de pacientes adultos con LLA que consultaron a la Unidad de Hematología de la Universidad Nacional de Colombia con sede en el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá. Los esquemas quimioterápicos para las diferentes fases del tratamiento se diseñaron y aplicaron tomando en consideración la máxima efectividad informada en la literatura médica sobre los fármacos administrados individualmente y en combinación.

Material y métodos

Para la evaluación de la sobrevida total de pacientes adultos con LLA y de los factores pronósticos que influyen sobre ella, se diseñó un estudio piloto no controlado de una cohorte dinámica en la que se incluyeron prospectivamente 30 pacientes con diagnóstico de LLA sin tratamiento previo, con edad igual o mayor a 17 años de edad, que consultaron a la Unidad de Hematología de la Universidad Nacional de Colombia con sede en el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, desde noviembre de 1995 a Mayo de 1999. Los pacientes remitidos a otras instituciones de asistencia en salud, lo fueron a solicitud del mismo paciente o sus familiares, o dependiendo de la disponibilidad institucional de contar con medidas de aislamiento protector y de los quimioterápicos a ser administrados.

El diagnóstico de LLA se efectuó por la presencia en aspirado de médula de mínimo 30% de células blásticas de apariencia linfóide, las cuales fueran negativas para coloraciones de Sudán Negro B y mieloperoxidasa; para su diagnóstico no se consideraron la coloración de P.A.S. ni procedimientos de inmunotipificación. La clasificación del subtipo se efectuó mediante el sistema de clasificación Francés-Americano-Británico (F.A.B.) (9,10). No se realizaron de manera rutinaria estudios citogenéticos.

Tratamiento citostático. La terapia de inducción de remisión incluyó un régimen total de cuatro semanas, con

aplicación semanal conjunta de ciclofosfamida 600 mg/m² de superficie corporal (sc) por vía intravenosa (IV), doxorubicina 40 mg/m² sc vía IV para pacientes con edad igual o menor a 60 años y 35 mg/m² sc vía IV para mayores de 60 años, vincristina 2 mg IV y prednisona 40 mg/m² sc vía oral diariamente durante las cuatro semanas. Algunas violaciones autorizadas por el protocolo consistieron en aumentar la dosis de ciclofosfamida hasta 1,5 a 2 gramos (dosis semanal), en casos de LLA clasificada como de células T por estudio de inmunotipificación o con bulto mediastinal.

Los pacientes fueron considerados en remisión completa (RC) cuando se documentó resolución de todo compromiso extramedular de enfermedad, el recuento de hemoglobina fue mayor de 12 g/dL, el recuento de plaquetas fue mayor de 150 x 10⁹/L, el recuento de neutrófilos fue mayor de 1.5 x 10⁹/L y había una adecuada celularidad con menos de 5% de blastos en el aspirado de médula ósea realizado entre los días 28 a 35 de tratamiento. Se consideró remisión parcial hematológica cuando la médula ósea contaba entre 5% y 25% de blastos y leucemia refractaria, cuando el porcentaje de blastos era mayor de 25%.

En caso de no observarse blastos en el mielograma, el tratamiento de soporte durante el período de mielosupresión farmacológica estuvo asistido por diferentes unidades de apoyo interconsultadas. No se emplearon factores de crecimiento hematopoyético y las recomendaciones de profilaxis y tratamiento de infecciones, así como las políticas transfusionales, no fueron prescritas por el protocolo; ellas fueron realizadas de acuerdo con protocolos específicos de las unidades interconsultadas, individualizando cada paciente.

En caso de persistencia de células blásticas en el aspirado de médula ósea realizado entre los días 28 y 35, el paciente fue sometido a un protocolo alternativo de quimioterapia de inducción de remisión, e incluido para el análisis de sobrevida total.

Una vez documentada la remisión hematológica, se aplicaba el primer ciclo de consolidación de remisión, concomitantemente con quimioprofilaxis del sistema nervioso central. Para la consolidación de la remisión se utilizaron esquemas alternativos con el objetivo de completar un total de cuatro ciclos de consolidación de la remisión, alternando los esquemas propuestos a intervalos de un mes:

Esquema A. Ciclofosfamida 800 mg/m² sc vía IV día 1, seguida de metotrexate 1 gramo dosis total vía IV día 12, con rescate de Leucovorin.

Esquema B. Cis platino 80 mg/m² sc vía IV, infusión continua para 24 horas, seguido de arabinósido de citosina 200 mg vía IV, infusión continua durante 12 horas de cada día y durante 7 días.

Concomitantemente con el primer ciclo de consolidación, se aplicaba quimioprofilaxis del sistema nervioso central con metotrexate 12 mg/m² de superficie corporal (sc)/dosis (máximo 15 mg) mezclado con 8 mg de dexa-

metasona, dos veces por semana, hasta completar cinco dosis totales. Alternativamente, se empleó arabinósido de citosina 30 mg/m² sc/dosis. Se continuaba la aplicación de una nueva dosis de quimioprofilaxis cada tres meses, hasta el tercer año de la remisión.

Al mes de haber completado la última terapia de consolidación de la remisión, previa documentación de la remisión hematológica mediante mielograma, se realizaba terapia de intensificación tardía con el mismo protocolo de inducción de la remisión, adicionando L-asparaginasa, 10.000 unidades/m² sc vía IV por dosis, dos veces por semana, durante cuatro semanas.

Terminada la consolidación de la remisión, el paciente era incluido en un programa de quimioterapia de mantenimiento con metotrexate y 6-mercaptopurina orales, por tiempo indefinido.

A los pacientes refractarios a la quimioterapia de inducción de la remisión o a quienes recaían bien fuera en la médula ósea o en el sistema nervioso central, se les administraba alguno de los esquemas alternativos sistémicos, concomitantemente con la quimioterapia intratecal:

Esquema A: arabinósido de citosina 3 g/m² sc cada 12 horas en infusión continua IV de 2 horas (seis dosis en total).

Esquema B: ciclofosfamida 800 mg/m² sc/día vía IV por tres días más etopósido 300 mg/m² sc vía IV días 1 y 3.

En cada consulta ambulatoria o durante las eventuales hospitalizaciones, cada paciente era seguido con evaluación clínica y determinaciones de cuadro hemático completo.

Definición de variables explicativas y de desenlace a analizar. Se consideraron variables fijas en el tiempo, todos aquellos datos de los pacientes consignados al ingreso al estudio, tales como la edad (años), el sexo, el subtipo F.A.B de LLA, la concentración de hemoglobina (g/dL), los recuentos de plaquetas (x 10⁹/L) y de leucocitos (x 10⁹/L). Las cuatro categorías consignadas de remisión hematológica fueron: remisión completa, remisión parcial, leucemia refractaria y remisión no evaluada.

La sobrevida total fue definida como el tiempo en meses a partir del ingreso al estudio hasta la muerte (desenlace fatal) o la fecha del último seguimiento. La sobrevida libre de recaída se definió como el tiempo en meses desde el momento de lograr la remisión completa hasta la recaída, independientemente del sitio. Si un paciente falló en entrar en remisión completa o murió a causa de la leucemia o como consecuencia de efectos tóxicos de la quimioterapia en el período de inducción de remisión, el evento fue tomado como de ocurrencia inmediata y el tiempo de sobrevida libre de recaída se consignó como cero. La fecha de corte para seguimiento y análisis fue el 21 de mayo de 1999.

Métodos estadísticos. La descripción de variables numéricas continuas se realizó mediante la mediana y los límites inferior y superior del rango intercuartil. La descripción de variables ordinales se efectuó mediante una

tabla de frecuencias y porcentajes. Para establecer diferencias entre proporciones, se empleó la prueba de Chi cuadrado (χ^2).

Con la finalidad de considerar la edad y el estado alcanzado de remisión como variables de exposición binarias predictoras de sobrevida, fueron ambas categorizadas mediante el "método parcial" 0/1, para pacientes con edad igual o menor de 60 años/edad mayor de 60 años y remisión completa/otras remisiones, respectivamente.

Se diagramaron curvas actuariales para sobrevida total mediante el método de Kaplan-Meier, de acuerdo con las categorías de edad y de acuerdo con las categorías de remisión. La comparación estadística entre curvas de Kaplan-Meier se realizó mediante la prueba logrank. Por el mismo método se diagramaron otras dos curvas: la curva de sobrevida total ajustada por grupos de edad y categorías de remisión y la curva actuarial de sobrevida libre de recaída. Cuando fue posible, se calcularon medianas de tiempo de sobrevida. Hay algún caso en el que se informa el promedio de tiempo de sobrevida, puesto que más de la mitad de los pacientes del grupo analizado están aún vivos en el momento del cierre del estudio.

Se usó un modelo de regresión logística para identificar factores predictores de una remisión completa; la medida de asociación fue el riesgo relativo indirecto (*Odds Ratio* - OR). El análisis multivariable para sobrevida total y sobrevida libre de recaída se realizó usando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Dado que se apreciaron 16 desenlaces fatales, con el propósito de evitar sobreajustes en el modelo de Cox, sólo se analizó la participación de máximo dos variables independientes en el modelo (11).

El nivel de significación estadística para todas las pruebas fue siempre un valor *p* de dos colas menor de 0,05 y de 95% para los intervalos de confianza calculados. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa estadístico por computador, Intercooled Stata versión 4 (12).

Resultados

Del total de 30 pacientes, 13 fueron mujeres (43,3%), con una relación hombre: mujer de 1.3:1. La mediana de la edad fue de 31 años, con límites de rango intercuartil de 23 y 43 años. Respecto a la distribución de la concentración de hemoglobina cabe resaltar el percentil 90, el cual fue 11 g/dL. Los demás estimativos descriptivos de las variables continuas analizadas, se presentan en la Tabla 1. De los subtipos clasificados de LLA, 80% (24/30) correspondió a

Tabla 1. Descripción de variables hematológicas de pacientes con leucemia linfóide aguda.

Variable hematológica	Mediana	Límites del rango intercuartil
• Hemoglobina (g/dL)	8,1	7,0 - 10
• Leucocitos $\times 10^9/L$	13	2,9 - 40
• Plaquetas $\times 10^9/L$	49,5	20 - 94,5

LLA-L2, seguido en frecuencia por el subtipo LLA-L1 con 13,3% (4/30) y dos casos de LLA-L3, que corresponde a 6,7%.

La remisión completa se logró en 46,7% de pacientes (14/30), 20% (6/30) logró remisión parcial, cuatro pacientes (13,3%) mostraron refractariedad a la quimioterapia de inducción de remisión y en seis pacientes no fue evaluada la remisión. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la variedad de leucemia y el grado de remisión alcanzada ($\chi^2 = 2,87$; *p* = 0,82).

La mortalidad global de la serie fue de 53,3%. La mediana de sobrevida total para toda la serie fue de cinco meses; cuando se calcularon medianas de sobrevida total por grupos de edad, la mediana para los pacientes mayores de 60 años fue de un mes y para pacientes con edad igual o inferior a los 60 años, fue de nueve meses. Las curvas de sobrevida total de Kaplan-Meier para los grupos de edad considerados (Figura 1) mostraron que existía diferencia estadísticamente significativa en las probabilidades de sobrevida a 16 meses entre los dos grupos (prueba logrank- $\chi^2 = 8,59$; *p* = 0,003).

En el momento del corte del estudio para análisis, más de 50% de pacientes que alcanzaron RC aún estaban vivos, por lo cual no fue posible calcular la mediana de sobrevida total para este grupo de pacientes; el promedio de sobrevida total logrado para ellos fue 25,5 meses. Por otra parte, la mediana de sobrevida total fue de un mes para el grupo de pacientes que, o bien sólo alcanzaron remisión parcial, fueron refractarios a la quimioterapia de inducción de remisión o no fueron evaluados para remisión. Las curvas de sobrevida total para ambos grupos se muestran en la Figura 2, apreciándose la diferencia estadísticamente significativa entre ambas curvas (prueba logrank. $\chi^2 = 8,62$; *p* = 0,003).

La Figura 3 muestra la curva de sobrevida total para toda la serie, ajustada para edad y categoría de remisión, en la cual se aprecia una probabilidad de sobrevida a 16 meses, mayor de 50%.

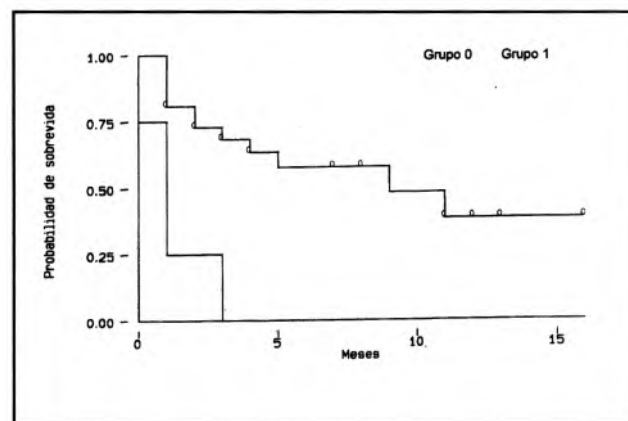


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida total por grupos de edad en leucemia linfóide aguda. Grupo 0: edad igual o menor de 60 años. Total 26. "Censurados" 14. Grupo 1: edad mayor de 60 años. Total 4. "Censurados" 0.

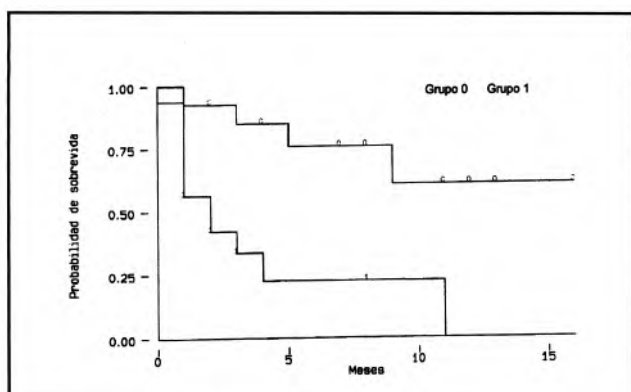


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier según remisión completa (Grupo 0) y otras categorías de remisión (Grupo 1), en leucemia linfóide aguda.

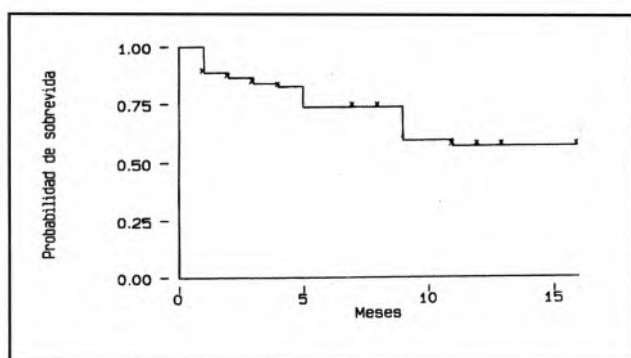


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia total para toda la serie, ajustada para edad y categoría de remisión, en leucemia linfóide aguda.

Tabla 2. Resultados del análisis univariado de factores pronósticos para alcanzar remisión completa en leucemia linfóide aguda.

Variables	Riesgo relativo indirecto	Intervalo de confianza 95%	Valor-p
* Hemoglobina	0,92	0,67 a 1,25	0,60
* Leucocitos	1,00	0,99 a 1,00	0,68
* Plaquetas	0,99	0,99 a 1,00	0,50

Tabla 3. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinación de factores pronósticos de supervivencia total en leucemia linfóide aguda.

Variable	Razón de riesgos instantáneos	Intervalo de confianza de 95%	Estadístico de Wald	Valor-p
Modelo 1: * Edad	5,25	1,55 a 17,7	2,67	0,008
-2 Log Likelihood = 88				
Modelo 2: * Remisión	5,42	1,66 a 17,6	2,80	0,005
-2 Log Likelihood = 84				
Modelo 3: * Edad * Remisión	5,43 5,55	1,50 a 19,5 1,67 a 18,3	2,58 2,81	0,01 0,005
-2 Log Likelihood = 78				

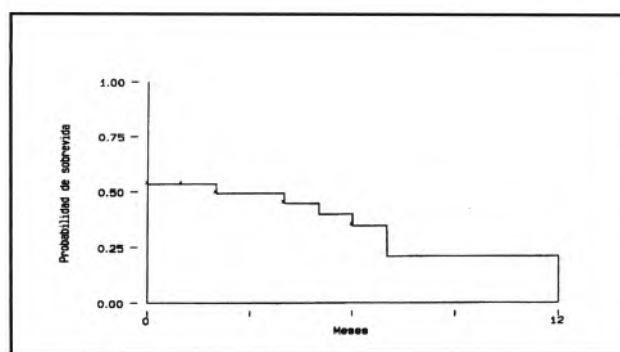


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de recaída en leucemia linfóide aguda.

Ninguna de las variables consideradas como potenciales factores pronósticos para alcanzar la RC tuvo significancia estadística en el análisis univariado (Tabla 2).

El análisis de riesgos proporcionales de Cox mostró que la edad superior a 60 años y el no haber alcanzado la remisión completa durante la fase de inducción de la remisión fueron variables con una influencia desfavorable sobre la supervivencia total (Tabla 3). Los eventos finales "censurados" para este análisis fueron siete.

La probabilidad de supervivencia libre de recaída proyectada a un año para toda la serie fue de 0% (Figura 4). La mediana de la supervivencia libre de recaída fue de dos meses.

Discusión

El objetivo primario de la terapia para la LLA es lograr una RC, definida como la erradicación de todas las células leucémicas detectadas en la médula ósea y la sangre periférica y la restauración de la hematopoyesis normal. Sin embargo, una vez se logra la RC, debe continuarse la terapia durante un período prolongado para eliminar la enfermedad subclínica, la cual contribuye a la recaída (6).

Históricamente, los pacientes adultos con LLA tratados únicamente con medidas de soporte tenían una mediana de supervivencia de 1,4 meses (13). La primera combinación empleada en el tratamiento de la LLA fue la de vincristina (VCR) más un corticoide, usualmente prednisona (PD), quimioterapia que mostró tasas de RC de 40% a 60% pero con mediana de duración de la remisión de tres a siete meses. La adición de una antraciclina a la combinación anterior aumentó a 83% dicha tasa, incrementando igualmente la mediana de la duración de la remisión a 18 meses, convirtiéndose así en el principal régimen de inducción de remisión (6, 14-16). La doxorubicina (DXR), la daunorrubicina (DNR), la zorubicina y el mitoxantrone, parecen producir resultados comparables. Como norma, todos los adultos deberían recibir una antraciclina durante la inducción (6). La pregunta sigue siendo, sin que exista aún un acuerdo específico, cuál es el esquema a seguir en la aplicación de la antraciclina, si el de dosis semanales como se administró en el presente estudio o un esquema de tres

días consecutivos (7). Lo suficientemente claro en el momento es que no se necesitan más estudios controlados sobre el tópico de la adición de medicamentos a la fase de inducción de remisión. Haber alcanzado tasas de RC mayores de 80% hace difícil, si no imposible, demostrar un beneficio significativo derivado de la adición de nuevos medicamentos o de modificaciones de dosis o esquemas de administración (6, 7).

Así, es incierto el beneficio primario de la adición de L-asparaginasa durante la inducción de la remisión en adultos cuando también se incluye la daunorrubicina. Los ensayos que emplean altas dosis de arabinósido de citosina (ara-C) son notables por su mayor toxicidad. Respecto a la ciclofosfamida (CY), los resultados del estudio aleatorizado GIMENA están en contra de adicionarla al esquema con tres drogas, VRC-PD-DNR. Por el contrario, los grupos CALGB y MD Anderson obtuvieron sus mejores resultados en remisión después de incluir esta droga en sus respectivos protocolos de inducción (6, 7).

Las aproximaciones terapéuticas que no han mostrado mejorar los resultados globales, parecen ser útiles en poblaciones específicas de pacientes. El reconocimiento de la heterogeneidad biológica de la LLA y la evidencia de que los subtipos específicos de LLA pueden responder mejor a terapias específicas, ha suscitado la pregunta de si la terapia debiera ser orientada de acuerdo con subtipos específicos de LLA (8). Las LLAs de células T del adulto dan cuenta de aproximadamente 25% de casos. Hasta hace poco la evolución era poco satisfactoria, especialmente en aquellos con masas mediastinales. En ensayos recientes se informa una mejoría sustancial en la evolución cuando se incluyen dosis de CY y ara-C durante el tratamiento inicial. Los resultados terapéuticos de pacientes con LLA de células B maduras han sido tradicionalmente pobres. Sin embargo, el uso de regímenes que incluyan altas dosis de CY, metotrexate y ara-C han mejorado los resultados en niños y parecen mejorar los resultados también en adultos (8).

Si no se administra alguna terapia a los pacientes una vez entran en remisión, la recaída ocurre rápidamente. La terapia de intensificación o consolidación está encaminada a erradicar la enfermedad residual mínima durante la remisión morfológica. Sigue existiendo controversia acerca de qué tan intensa debería ser esta fase de tratamiento, y si, en efecto, la resistencia relativa a los medicamentos puede ser sobrepasada por combinaciones mielosupresivas. Los estudios muestran que hay poco beneficio al adicionar tratamientos mielosupresores tales como los empleados en la leucemia mieloide aguda, puesto que la intensificación no parece mejorar la duración de la remisión (6).

Dos estudios que omitieron el tratamiento de mantenimiento después de completar la terapia de consolidación son notables por su corta sobrevida libre de enfermedad. En el estudio CALGB 8513, el tratamiento se completó después de 29 semanas, y la mediana de la duración de la remisión fue de solamente 11 meses, marcadamente más

corta que la de 21 meses encontrada en el primer estudio CALGB 8011 en el cual se administraron tres años de terapia. Sin embargo, la mediana de sobrevida fue de 19 meses en el ensayo corto comparado con 16 meses encontrados en el primer ensayo que tuvo mayor duración del tratamiento.

La serie total informada en este estudio cuenta con gran heterogeneidad de pacientes bajo un mismo protocolo de tratamiento, lo que explicaría los resultados desalentadores en términos de tasas de remisión completa duradera. Detectamos en esta serie dos factores significativos para el pronóstico de la duración de la sobrevida total, a saber, la edad del paciente y el haber alcanzado la RC. Esto nos obliga a plantear aproximaciones quimioterapéuticas más intensas en cuanto a prolongar la fase de inducción de la remisión a seis semanas con los mismos medicamentos, a iguales dosis y secuencia, o bien, aumentar la dosis por metro cuadrado de superficie corporal de los mismos quimioterápicos, a expensas de mayor toxicidad y morbilidad. Igualmente, se hace necesario aplicar criterios pronósticos y terapéuticos basados en la tipificación de los subtipos de leucemia y en estudios cromosómicos.

La fase de intensificación tardía, al repetir el mismo esquema de la fase de inducción de remisión más la adición de L-asparaginasa, no parece traer beneficios en cuanto a la sobrevida total. Dicha fase del tratamiento, dados los resultados arrojados por esta serie, puede ser eliminada.

Los pacientes mayores de 60 años de edad, uno de los grupos de peor pronóstico en esta serie, representan un problema particular de tratamiento, debido a su baja tolerancia a la quimioterapia y a que presentan, concurrentemente con la LLA, variadas disfunciones orgánicas, todo lo cual hace que se les administren dosis subóptimas de los agentes quimioterápicos. Igualmente, es la población de pacientes con LLA de mayor incidencia de cromosoma Philadelphia positivo, y por ende, la de peor pronóstico. No obstante, en la medida de la capacidad de tolerar la quimioterapia, estos pacientes deben recibir los mismos esquemas de combinación de medicamentos, pudiendo sustituirse la antraciclina por epidofilotoxina en caso de contraindicación cardíaca de la primera.

Aun no hay un esquema de inducción de la remisión común que sea aceptado internacionalmente como estándar de referencia. Se continúan probando diversos estilos y tipos de quimioterapia, aunque con resultados desalentadores, bajo la presunción empírica de que el esquema terapéutico propuesto tenga un impacto real en la sobrevida.

Acerca de la fase de consolidación postremisión, la situación es un tanto parecida. La mayoría de los ensayos han confirmado la equivalencia de los diferentes tratamientos y no la superioridad de uno sobre otro. El *Medical Research Council* británico concluye que, para obtener una respuesta final a la pregunta sobre la intensidad de la consolidación, es necesario incrementar la sobrevida libre de enfermedad que se logra actualmente en algo más de

10%. Es probablemente este juicio lo que obliga probar argumentos totalmente diferentes en ensayos ulteriores, como el trasplante de médula ósea.

Summary

Objetives: to evaluate in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with combined chemotherapy, the overall and relapse free survival durations and potetial prognostic factors associated with them, and to discuss the optimal treatment would be delivered in adult patient with ALL).

Design: non-control clinical trial.

Place and duration: "unidad de Hematología, Universidad Nacional de Colombia - Hospital San Juan de Dios", in Santa Fe de Bogotá, from november 1995 to may 1999.

Patients and methods: thirty patients with 17 years old or older with the diagnosis of ALL, performed according to the French-American-British (FAB) Cooperative Group criteria. The combined chemotherapy protocol was specified for different treatment phases, as well as criteria to evaluate hematologic remission and clinical and hematological proceeding to follow patients. The explanatory variables to be analyzed were defined as well as overall and relapse free survivals (OS, RFS). The statistics employed, descriptive and correlative, were dependent of the type of variables and the symmetry of their distributions. The survival analysis were done using the Kaplan-Meier method and the comparisons between survival curves with the logrank test. It was used a logistic regression model to identify prognostic factors to achieve complete remission and multivariate analysis for OS and RFS were performed using the Cox proportional hazards regression model.

Results: complete remission was obtained in 46.7% of patients. There was no significant statistical difference between leukemia varieties and the remission grade it was achieved ($X^2 = 2.87$; $p = 0.82$). Serie's overall mortality was 53.3%. The median of OS for the global serie was five months; for patients older than 60 years old it was one month and for patients with 60 years old or younger, it was nine months; the difference between survival curves for these age groups was significant statistically (logrank test- $X^2 = 8.59$; $p = 0.003$). In the moment the study was closed for analysis, more than 50% of patients who achieved complete remission were alive. The median for OS was one

month for patients who did not achieve complete remission. Variables with influence disfavor upon OS were the age older than 60 years old and had not achieved complete remission during the induction phase of chemotherapy. For the global serie, the probability of RFS projected to one year was zero per cent. The median of RFS was two monts.

Discussion: the discouraging results obtained in this study may be related with the great heterogeneity of patients included, treated with the same chemotherapy protocol. There were two important factors related with the prognostic of OS, the age of the patients and the fact to achieve complete remission during induction chemotherapy.

Key words: acute lymphoblastic leukemia: combined chemotherapy, overall survival, relapse free survival, prognostic factors for survival.

Referencias

1. **Proctor AJ.** Acute lymphoblastic leukaemia in adults: the case for a strategic shift approach. *Br J Haematol* 1994;**88**:229-233.
2. **Thandla S, Apian PD.** Molecular biology of acute lymphocytic leukemia. *Sem Oncology* 1997;**24**:45-56.
3. **Rohatiner AZS, Lister TA.** The challenge of acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1993;**85**:641-645.
4. **Sandberg AA, Chen r.** Cytogenetics of acute leukemia. In: Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Hyle RA. *Neoplastic Disease of the Blood*. 3rd ed. Churchill Livingstone; New York 1996:249-269.
5. **Guevara G, Medina V, Flórez AL, Martín N, Frayle H.** Valor diagnóstico y pronóstico de las alteraciones cromosómicas en leucemias agudas: Análisis de 479 casos. *Rev Colomb Cancerología* 1998;**1**:22-38.
6. **Laport GF, Larson RA.** Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Sem Oncology* 1997;**24**:70-82.
7. **Bassan R.** Randomized clinical trial in adult acute lymphoblastic leukemia: which is the question? *Haematologica* 1998;**83**:193-196.
8. **Copelan EA, McGuire EA.** The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995;**85**:1151-1168.
9. **French-American British (FAB) Cooperative Group.** Proposal for the clasification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;**33**:451-458.
10. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;**47**:553-561.
11. **Concato J, Feinstein AR, Holford TR.** The risk of determing risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;**118**:201-210.
12. **Intercooled Stata.** Stata Corporation. Texas. USA.
13. **Hoelzer DH.** Diagnosis and treatment of adult lymphocytic leukemia. In: Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA, eds. *Neoplastic Disease of the Blood*. Third ed. New York: Churchill Livingstone; 1996:295-319.
14. **Prentice HG, Grob JP.** Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Clin Hematol* 1986;**15**:755-780.
15. **Kantarjian HM.** Adult acute lymphocytic leukemia: critical review of current knowledge. *Am J Intern Med* 1994;**97**:176-184.
16. **Hoelzer DH.** Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1993;**7**:139-160.